

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... <b>20140014</b> .....
Разрешение № ..... <b>11-24885</b> / <b>28.01.2014</b> .....
Одобрение № ..... / .....

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ормус 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор  
Ormus 40 mg powder for solution for injection / infusion

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа езомепразол 40 mg (еквивалентен на 42,5 mg езомепразол натрий).

Всеки флакон съдържа < 1 mmol натрий.

Помощно вещество с известно действие: натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Бяла до кремава поръозна маса или прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ормус 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор е показан за:

*Възрастни:*

- Стомашна антисекреторна терапия, когато перорално приложение не е възможно, като:
  - Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) при пациенти с езофагит и/или тежки симптоми на рефлукс;
  - Заздравяване на стомашна язва, свързана с лечение с НСПВЛ;
  - Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВЛ при рискови пациенти;
  - Профилактика от повторно кървене след терапевтична ендоскопия при остро кървене от стомашна или дуоденална язва

*Деца и подрастващи на възраст от 1 до 18 години:*

- Стомашна антисекреторна терапия, когато перорално приложение не е възможно, като:
  - Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) при пациенти с ерозивен езофагит и/или тежки симптоми на рефлукс.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

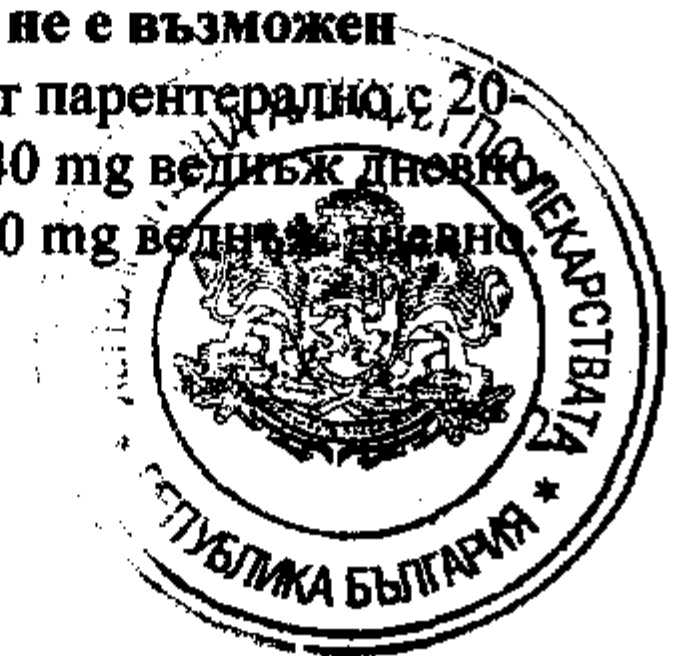
#### **Възрастни**

Лечение за подтискане на стомашната секреция, когато пероралният път не е възможен

Пациентите, които не могат да приемат перорално лечение, може да се лекуват парентерално с 20

40 mg веднъж дневно. Пациентите с рефлукс-езофагит трябва да се лекуват с 40 mg веднъж дневно.

Болни, лекувани симптоматично за рефлуксна болест, трябва да се лекуват с 20 mg веднъж дневно.



Обичайната доза за заздравяване на стомашна язва, свързана с терапия с НСПВЛ е 20 mg веднъж дневно. При профилактика на стомашна и дуоденална язва, свързани с приложение на НСПВЛ, рисковите пациенти трябва да бъдат лекувани с 20 mg веднъж дневно.

Обикновено продължителността на интравенозната терапия е кратка, като трябва да се премине към перорално лечение, колкото е възможно по-скоро.

*Превенция от повторно кървене от стомашна и дуоденална язва*

След терапевтична ендоскопия поради остра кървяща стомашна или дуоденална язва, трябва да се назначат 80 mg като болус инфузия за 30 минути, последвана от непрекъснатата интравенозна инфузия от 8 mg/h в продължение на 3 дни (72 часа). Парентералното лечение трябва да бъде последвано от перорална киселинно-супресираща терапия.

**Метод на приложение**

За приготвяне на разтвора, вижте точка 6.6.

**Инжекция**

Доза от 40 mg

5 ml от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се инжектира интравенозно в продължение на най-малко 3 минути.

Доза от 20 mg

2,5 ml от приготвения разтвор (8mg/ml) трябва да се инжектира интравенозно в продължение на най-малко 3 минути. Останалото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

**Инфузия**

Доза от 40 mg

5 ml от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути.

Доза от 20 mg

2,5 ml от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути. Всяко останало неизползвано количество разтвор трябва да се изхвърли.

**Болус доза от 80 mg**

10 ml (2 x 5 ml) от приготвения разтвор трябва да се приложи като непрекъснатата интравенозна инфузия в продължение на 30 минути.

**Доза от 8 mg/h**

5 ml от приготвения разтвор трябва да се приложи като непрекъснатата интравенозна инфузия в продължение на 71,5 часа (при скорост на инфузията 8 mg/h. Вижте точка 6.3 за срок на годност след разтваряне).

**Увредена бъбречна функция**

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Поради ограничен опит с пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива болни трябва да се лекуват предпазливо (виж точка 5.2).

**Увредена чернодробна функция**



**ГЕРБ:** Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При болни с тежко чернодробно увреждане не трябва да се надхвърля максималната дневна доза от 20 mg Ормус. (вижте точка 5.2)

**Кървяща язва:** При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не се налага коригиране на дозата. При болни с тежко чернодробно увреждане, след първоначалната болус доза от 80 mg Ормус за инфузия, непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 4 mg/h в продължение на 71,5 часа може да бъде достатъчна. (виж точка 5.2).

#### **Пациенти в старческа възраст**

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

#### **Педиатрична популация**

##### **Дозировка**

*Деца и подрастващи на възраст от 1 до 18 години*

*Лечение за подтискане на стомашната секреция, когато пероралният път не е възможен*

Пациенти, които не могат да приемат перорално лечение, може да се лекуват парентерално веднъж дневно, като част от пълния период на лечение на ГЕРБ (вижте таблицата по-долу).

Обикновено продължителността на интравенозното лечение е кратка и веднага щом е възможно, трябва да се премине към перорално лечение.

#### **Препоръчителни интравенозни дози езомепразол**

<b>Възрастова група</b>	<b>Лечение на ерозивен рефлукс езофагит</b>	<b>Симптоматично лечение на ГЕРБ</b>
1-11 години	Тегло < 20 kg: 10 mg веднъж дневно Тегло ≥ 20 kg: 10 mg или 20 mg веднъж дневно	10 mg веднъж дневно
12-18 години	40 mg веднъж дневно	20 mg веднъж дневно

#### **Начин на приложение**

За приготвяне на разтвора вижте точка 6.6.

#### **Инжекции**

##### **Доза от 40 mg**

5 ml от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се инжектира интравенозно в продължение на най-малко 3 минути.

##### **Доза от 20 mg**

2,5 ml или половината от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се приложи като интравенозна инжекция в продължение на поне 3 минути. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

##### **Доза от 10 mg**

1,25 ml от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се приложи като интравенозна инжекция в продължение на поне 3 минути. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

#### **Инфузия**



#### Доза от 40 mg

Приготвеният разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

#### Доза от 20 mg

Половината от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

#### Доза от 10 mg

Една четвърт от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

### **4.3 Противопоказания**

Известна свръхчувствителност към езомепразол, други субституирани бензимидазоли или някоя друга съставка на този лекарствен продукт. Езомепразол не трябва да се прилага едновременно с нелфинавир.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

При наличие на някакъв тревожен симптом (например значителна непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена) и когато се подозира или е констатирана стомашна язва, трябва да се изключи злокачественост, тъй като лечението с Ормус може да облекчи симптомите и да забави диагностицирането.

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до слабо повишаване на риска от гастро-интестинални инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter* (виж точка 5.1).

Едновременното приложение на езомепразол и атазанавир не се препоръчва (виж точка 4.5). Ако се прецени, че комбинацията на атазанавир с инхибитор на протонната помпа е неизбежна, препоръчва се внимателно клинично наблюдение в комбинация с повишаване на дозата атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир; дозата от езомепразол 20 mg не трябва да бъде надвишавана.

Както всички лекарства, подтискащи киселинната секреция, езомепразол може да понижи абсорбцията на витамин В12 (цианобаламин) поради хипо- и ахлорхидрия. Това може да се получи при пациенти с понижени запаси в тялото на витамин В12 или при които са налице рискови фактори за понижена абсорбция на витамин В12 при продължителна терапия.

Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване и приключване на терапия с езомепразол, трябва да се имат предвид потенциалните взаимодействия с лекарства, които се метаболизират от CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и омепразол (виж точка 4.5). Клиничното значение на това взаимодействие е неясно. Като предпазна мярка, не се препоръчва едновременното приложение на езомепразол и клопидогрел.

#### **Риск от фрактури на бедрото, китката и гръбначния стълб**

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози и за дълъг период от време (> 1 година), могат умерено да повишат риска от фрактури на бедрото, китката или гръбначния стълб, главно при пациенти в старческа възраст или при наличие на други известни рискови фактори. Обсервационни проучвания предполагат, че инхибиторите на протонната помпа могат да повишат общия риск от фрактура с 10-40%. В някои случаи това повишение може да е дължи на други рискови фактори. Пациентите с риск от остеопороза трябва да получават грижи



съгласно настоящите клинични ръководства и трябва да имат адекватен прием на витамин D и калций.

#### **Хипомагнезиемия**

Съобщава се за тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като езомепразол в продължение на поне три месеца, а в повечето случаи в продължение на година. Сериозни признаци на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, конвулсии, замайване и камерна аритмия могат да се появят, но те могат да започнат скрито и да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти, хипомагнезиемията се подобрява след заместителна терапия с магнезий и прекратяване приема на ИПП.

При пациенти, които се очаква да бъдат на продължителна терапия или които приемат ИПП в комбинация с дигоксин или лекарства, които могат да предизвикат хипомагнезиемия (например диуретици), здравните специалисти трябва да имат предвид измерване на нивата на магнезий преди започване на терапия с ИПП и периодично по време на лечението.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във 1 флакон, т.е. по същество е „несъдържащ натрий“.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

#### **Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарства**

##### *Лекарствени продукти с рН зависима абсорбция*

Потискането на стомашната киселинност по време на лечение с езомепразол и други инхибитори на протонната помпа може да намали или увеличи резорбцията на лекарства, чиято резорбция е зависима от стомашното рН. Както и при употребата на други лекарства, които понижават интрагастралната киселинност, резорбцията на лекарства като кетоназол, итраконазол и ерлотиниб може да бъде намалена, докато резорбцията на лекарства като дигоксин може да бъде повишена при лечение с езомепразол. Едновременното приложение на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави доброволци повишава бионаличността на дигоксин с 10% (до 30% при двама от десет доброволци).

Съобщава се за повишени нива на метотрексат, когато е приеман заедно с инхибитори на протонната помпа. При приложение на високи дози метотрексат може да се обмисли временно прекъсване на езомепразол.

Съобщава се за взаимодействие на омепразол с някои протеазни инхибитори. Клиничната значимост и механизмите, които обуславят тези докладвани взаимодействия не винаги са известни. Повишеното стомашно рН по време на лечение с омепразол може да промени резорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми за взаимодействие са посредством инхибирането на CYP2C19. За атазанавир и нелфинавир са докладвани понижени серумни нива, когато се прилагат едновременно с омепразол и едновременно приложение не се препоръчва. Едновременното приложение на омепразол (40 mg дневно) с атазанавир 300 mg/ ритонавир 100 mg при здрави доброволци понижава значително експозицията на атазанавир (приблизително 75% понижена AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub>). Увеличението на дозировката на атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременното приложение на омепразол (20 mg два пъти дневно) с атазанавир 400 mg/ ритонавир 100 mg при здрави доброволци понижава експозицията на атазанавир с приблизително 30% в сравнение с експозицията наблюдавана с атазанавир 300 mg/ ритонавир 100 mg два пъти дневно без омепразол 20 mg два пъти



дневно. Едновременното приложение на омепразол (40 mg два пъти дневно) понижава средния AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на нелфинавир с 36% -39%, а средния AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  за фармакологично активния метаболит М8 се е понижил със 75-92%. За саквинавир (със съпътстващо приложение на ритонавир) са съобщени повишену серумни нива (80-100%) по време на лечението с омепразол (40 mg два пъти дневно). Лечението с омепразол 20 mg два пъти дневно не е повлияло експозицията на дарунавир (със съпътстващо приложение на ритонавир) и ампренавир (със съпътстващ ритонавир). Лечението с омепразол 20 mg два пъти дневно не е повлияло експозицията на ампренавир (със или без съпътстващо приложение на ритонавир). Лечението с омепразол 40 mg два пъти дневно не е повлияло експозицията на лопинавир (със съпътстващо приложение на ритонавир). Поради сходните фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, не се препоръчва едновременното приложение на езомепразол и атазанавир, а едновременното приложение на езомепразол и нелфинавир е противопоказано.

#### *Лекарства, метаболизиращи от CYP2C19*

Езомепразол инхибира CYP2C19, основният ензим, метаболизиращ езомепразол. Поради това, когато езомепразол се комбинира с лекарства, които се метаболизират от CYP2C19, като диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и други, плазмените концентрации на тези лекарства може да се увеличат и да се наложи намаление на дозата. Едновременното перорално приложение на 30 mg езомепразол е довело до 45% намаление на клирънса на диазепам, субстрат на CYP2C19. Едновременното перорално приложение на 40 mg езомепразол и фенитоин е довело до 13% увеличение на най-ниските плазмени нива на фенитоин при болни от епилепсия.

Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоин при започване или прекъсване на лечението с езомепразол. Омепразол (40 mg веднъж дневно) повишава  $C_{max}$  и AUC<sub>t</sub> на вориконазол (CYP2C19 субстрат) съответно с 15% и 41%.

Едновременното перорално приложение на 40 mg езомепразол на пациенти, лекувани с варфарин, по време на клиничните изпитвания е показало, че времето на кръвосъсирване е било в приетите граници. При постмаркетинговото наблюдение с перорално приет езомепразол обаче са съобщени няколко изолирани случая с клинично значимо повишение на INR по време на едновременно лечение. Препоръчва се мониториране в началото и края на едновременното лечение с варфарин или други кумаринови производни.

Омепразол, както и езомепразол действат като инхибитори на CYP2C19. Омепразол, прилаган в едно кръстосано проучване в дози от 40 mg при здрави доброволци, увеличава  $C_{max}$  и AUC на цилостазол съответно с 18% и 26%, а един от неговите активни метаболити съответно с 29% и 69%. При здрави доброволци едновременното приложение на 40 mg езомепразол и цизаприд е довело до 32% увеличение на площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) и до 31% удължаване на плазмения полуживот ( $t_{1/2}$ ), но не е наблюдавано значимо увеличаване на максималните плазмени нива на цизаприд. Леко удълженият QTc интервал, наблюдаван след самостоятелно приложение на цизаприд, не се е удължил допълнително, когато цизаприд е бил даден в комбинация с езомепразол. Доказано е, че езомепразол няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амоксицилин или хинидин.

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействие с високодозовия интравенозен режим (80 mg + 8 mg/h). Ефектът на езомепразол върху лекарства, метаболизиращи от CYP2C19 може да бъде по-изразен по време на този режим и пациентите трябва стриктно да се мониторират за нежелани ефекти по време на триденната интравенозна терапия.

В кръстосано клинично проучване, клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от доза 75 mg/ден) като монотерапия и с омепразол (80 mg по едно и също време с клопидогрел) са прилагани в продължение на 5 дни. Експозицията на активния метаболит на клопидогрел е понижена с 46% (ден 1) и 42% (ден 5), когато клопидогрел и омепразол се прилагат едновременно. Средното инхибиране на тромбоцитната агрегация е намалено с 47% (24 часа) и 3% (ден 5), когато клопидогрел и омепразол се прилагат едновременно. Друго проучване показва, че приложението



на клопидогрел и омепразол по различно време не предотвратява взаимодействието им, което вероятно се предизвиква от инхибиторния ефект на омепразол върху CYP2C19. От наблюдационни и клинични проучвания се съобщават разнородни данни за клиничното значение на това фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие по отношение на големите сърдечносъдови събития.

#### **Неизвестен механизъм**

Докладвано е повишение на нивата на метотрексат при някои пациенти, когато е прилаган едновременно с инхибитори на протонната помпа. При терапия с високи дози метотрексат, може да се наложи временно преустановяване на лечението с езомепразол.

#### **Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на езомепразол**

Езомепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4. Едновременното перорално приложение на езомепразол и кларитромицин (500 mg два пъти дневно), инхибитор на CYP3A4, е довело до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразол. Едновременното приложение на езомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4, може да доведе до увеличаване на експозицията на езомепразол повече от два пъти. Инхибиторът на CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол, увеличава AUC на омепразол с 280%. Обичайно не се налага коригиране на дозата и в двата случая. Коригиране на дозата, обаче, трябва да се има предвид при пациенти с тежко чернодробно увреждане и ако е показано продължително лечение.

Лекарства, известни като индуктори на CYP2C19 или на CYP3A4 или и на двата (като рифампицин и жълт кантарион) могат да доведат до понижаване на серумните нива на езомепразол като повишават метаболизма на езомепразол.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### **Бременност**

Данните за експозиция на езомепразол по време на бременност са ограничени. Изследвания при животни с езомепразол не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на ембрионалното/феталното развитие. Изследвания при животни с рацемичната смес не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, раждането или постнаталното развитие. Необходимо е внимание при предписване на Ормус при бременни жени.

#### **Кърмене**

Не е известно дали езомепразол се екскретира в кърмата при човека. Не са провеждани проучвания при кърмачки. Поради това Ормус не трябва да се прилага по време на кърмене.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Малко е вероятно Ормус да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани лекарствени реакции са били идентифицирани или подозирани по време на клиничните изпитвания на езомепразол, прилаган перорално или интравенозно, и по време на перорално приложение през постмаркетинговия период. Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на (много чести  $\geq 1/10$ ; чести  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; нечести  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; редки  $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; много редки  $< 1/10000$ ; неизвестна честота - от наличните данни не може да бъде направена оценка).





**Нарушения в кръвта и лимфната система**

**Редки:** Левкопения, тромбоцитопения

**Много редки:** Агранулоцитоза, панцитопения

**Нарушения на имунната система**

**Редки:** Свръхчувствителност например треска, ангиоедем и анафилактична реакция /шок.

**Нарушения на метаболизма и храненето**

**Нечести:** Периферен оток

**Редки:** Хипонатриемия

**С неизвестна честота:** хипомагнезиемия (виж точка 4.4); тежка хипомагнезиемия може да корелира с хипокалциемия

**Психични нарушения**

**Нечести:** Инсомния

**Редки:** Раздразнение, обърканост, депресия

**Много редки:** Агресия, халюцинации

**Нарушения на нервната система**

**Чести:** Главоболие

**Нечести:** Световъртеж, парестезия, сомнолентност

**Редки:** Нарушения на вкуса

**Нарушения в зрението**

**Нечести:** Замъглено зрение

**Нарушения на ухото и лабиринта**

**Нечести:** Вертиго

**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

**Редки:** бронхоспазъм

**Нарушения на гастро-интестиналния тракт**

**Чести:** Абдоминална болка, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане

**Нечести:** Сухота в устата

**Редки:** Стоматит, гастроинтестинална кандидоза

**Много редки:** Микроскопичен колит

**Чернодробни нарушения**

**Нечести:** Повишени чернодробни ензими

**Редки:** Хепатит с или без жълтеница

**Много редки:** Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с анамнеза за предишно чернодробно заболяване

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

**Чести:** Реакции на мястото на приложение\*

**Нечести:** Дерматит, сърбеж, обрив, уртикария

**Редки:** Алоpecia, фоточувствителност

**Много редки:** Еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза



**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**  
**Нечести:** Фрактура на бедрото, китката и гръбначния стълб (виж точка 4.4).  
**Редки:** Артралгия, миалгия  
**Много редки:** Мускулна слабост

**Нарушение на бъбреците и пикочните пътища**  
**Много редки:** интерстициален нефрит

**Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**  
**Много редки:** Гинекомастия

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**  
**Редки:** Отпадналост, повишено потоотделяне

\*Реакциите на мястото на приложение са били наблюдавани главно в проучване с прилагане на високи дози в продължение на 3 дни (72 часа). Вижте точка 5.3.

В отделни случаи се съобщава за необратимо увреждане на зрението при критично болни пациенти, които са получавали рацемата езомепразол под формата на интравенозна инжекция, особено при високи дози, но не е установено причинно-следствена връзка.

#### *Педиатрична популация*

Проведено е рандомизирано, открито, международно проучване за оценка на фармакокинетиката на многократни интравенозни дози с приложение на езомепразол веднъж дневно в продължение на 4 дена при педиатрични пациенти на възраст от 0 до 18 години (виж точка 5.2). Общо 57 пациенти (8 деца от възрастова група 1-5 години) са включени в оценката на безопасност. Резултатите по отношение на безопасност са в съответствие с познатия профил на безопасност на езомепразол, и не са идентифицирани нови сигнали, свързани с безопасността.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V\*.

## **4.9 Предозиране**

Опитът с преднамерено предозиране е ограничен. Симптомите, описани във връзка с перорална доза от 280 mg, са били от страна на стомашно-чревния тракт и симптоми на слабост. Еднократни перорални дози от 80 mg езомепразол и интравенозно приложение на 308 mg в продължение на 24 часа не са довели до никакви събития. Не е известен специфичен антидот. Езомепразол се свързва с плазмените протеини във висока степен и поради това не се отстранява лесно чрез диализа. Както при всеки случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и да се прилагат общи поддържащи мерки.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Инхибитор на протонната помпа, АТС код: A02BC05



Езомепразол е S-изомер на омепразол и намалява стомашната киселинна секреция чрез специфичен прицелен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на киселинната помпа в париеталната клетка. R- и S-изомерите на омепразол имат подобно фармакокинетично действие.

#### **Място и механизъм на действие**

Езомепразол е слаба основа и се концентрира и превръща в активна форма и силно киселата среда на секреторните каналчета в париеталната клетка, където той инхибира ензима H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-аза - киселинната помпа и инхибира както базалната, така и стимулираната киселинна секреция.

#### ***Ефект върху стомашната киселинна секреция***

След пет дни перорално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол е поддържано стомашно рН над 4 за средно време съответно от 13 и 17 часа, в продължение на 24 часа при пациенти с ГЕРБ. Ефектът е подобен, независимо дали езомепразол се прилага перорално или интравенозно.

Доказана е връзка между инхибирането на киселинната секреция и експозицията след перорално приложение на езомепразол при използване на AUC като сурогатен показател за плазмената концентрация.

По време на интравенозното приложение на 80 mg езомепразол като болус инфузия в продължение на 30 минути, последвано от непрекъснатата интравенозна инфузия от 8 mg/h за 23,5 часа, било поддържано стомашно рН над 4 и рН над 6, за средно време съответно от 21 и 11-13 часа, в продължение на 24 часа, при здрави лица.

#### **Терапевтични ефекти от инхибирането на киселинността**

Излекуване на рефлукс-езофагит с езомепразол 40 mg се наблюдава приблизително при 78% от пациентите след четири седмици и при 93% след осем седмици на перорално лечение.

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, 764 пациенти с ендоскопски потвърдено кървене от пептична язва, характеризирани като Ia, Ib, IIa или IIb по Forrest (съответно 9%, 43%, 38% и 10%) са били рандомизирани да получават Ормус 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор (n=375) или плацебо (n=389). След ендоскопска хемостаза, в продължение на 72 часа пациентите получавали 80 mg езомепразол интравенозна инфузия за 30 минути с последваща непрекъснатата инфузия от 8 mg/h, или плацебо. След началния период от 72 часа, всички пациенти получавали в продължение на 27 дни 40 mg перорален езомепразол за киселинна супресия. Процентът на поява на повторно кървене след по-малко от 3 дни, бил 5.9% в групата на езомепразол в сравнение с 10.3% в плацебо-групата. На 30-я ден след приключване на лечението, процентът на поява на повторно кървене в групата на езомепразол спрямо групата на плацебо бил съответно 7.7% спрямо 13.6%.

#### **Други ефекти, свързани с инхибирането на киселинната секреция**

По време на лечение с антисекреторни лекарства серумният гастрин се увеличава в отговор на намалената стомашна киселинна секреция.

При някои пациенти при продължително лечение с езомепразол са наблюдавани повишен брой ECL, вероятно свързани с повишените серумни нива на гастрин.

По време на продължително лечение с антисекреторни лекарства се съобщава за известно увеличение на честотата на поява на кистозно-дегенеративни промени в стомашните ерозии. Тези промени са следствие от продължителното инхибиране на киселинната секреция. Засога се счита, че те са доброкачествени и обратими.



Понижената стомашната киселинност в резултат от различни въздействия, включително на инхибитори на протонната помпа, води до нарастване на броя на бактериите, нормални обитатели на гастроинтестиналния тракт, в стомаха. Терапията с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, като такива, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*, а при хоспитализирани пациенти - възможни са също и такива, причинени от *Clostridium difficile*.

### **Педиатрична популация**

В едно плацебо-контролирано проучване (98 пациенти на възраст 1-11 месеца) се оценява ефикасността и безопасността при пациенти с признаци и симптоми на ГЕРБ. Езомепразол 1 mg/kg веднъж дневно е прилаган перорално в продължение на 2 седмици (открита фаза), а 80 пациенти са включени за допълнителни 4 седмици (двойносляпа, фаза на прекратяване на лечението). Няма значима разлика между езомепразол и плацебо по отношение на първичната крайна точка - време до прекратяване поради влошаване на симптомите.

В плацебо-контролирано проучване (52 пациенти на възраст < 1 месец) се оценява ефикасността и безопасността при пациенти със симптоми на ГЕРБ. Езомепразол 0,5 mg/kg веднъж дневно е прилаган перорално в продължение на минимум 10 дни.

Няма значима разлика между езомепразол и плацебо по отношение на първичната крайна точка, промяна спрямо изходното ниво в броя на случаите с поява на симптоми на ГЕРБ.

Резултатите от педиатричните проучвания допълнително показват, че 0,5 mg/kg и 1,0 mg/kg езомепразол при кърмачета, съответно на възраст <1 месец и от 1 до 11 месеца, намалява средния процент на времето с интраезофагеално pH < 4.

Профилът на безопасност показва сходство с този, наблюдаван при възрастни.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### **Разпределение**

Видимият обем на разпределение в равновесно състояние при здрави лица е приблизително 0.22 l/kg. Езомепразолът се свързва с плазмените протеини в 97%.

### **Метаболизъм, биотрансформация и елиминиране**

Езомепразол се метаболизира напълно от системата на цитохром P450 (CYP). Основната част от метаболизма на езомепразола зависи от полиморфния CYP2C19, отговорен за образуването на хидрокси- и дезметил- метаболити на езомепразола. Останалата част зависи от друг специфичен изоензим - CYP3A4, отговорен за образуването на езомепразол сулфон, основният метаболит в плазмата.

Показателите по-долу отразяват предимно фармакокинетиката на лица с функциониращ CYP2C19 ензим, екстензивни метаболитатори.

Тоталният плазмен клирънс е около 17 l/h след единична доза и около 9 l/h след многократно приложение. Елиминационният плазмен полуживот е около 1.3 ч след многократно прилагане веднъж дневно. Площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се увеличава при многократно прилагане на езомепразола. Това увеличение зависи от дозата и води до нелинейна



зависимост доза- увеличение на AUC след многократно прилагане. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на намаление на метаболизма при първо преминаване и на системния клирънс, вероятно причинени от инхибирането на ензима CYP2C19 от езомепразола и/или неговия сулфонов метаболит. Езомепразол се елиминира напълно от плазмата между приемите, като няма тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

След многократно приложение на 40 mg под формата на интравенозни инжекции, средната максимална плазмена концентрация е приблизително 13,6  $\mu\text{mol/l}$ . След перорално приложение на съответстващи дози средната максимална плазмена концентрация е приблизително 4,6  $\text{nmol/l}$ . По-малко увеличение на общата експозиция (от приблизително 30%) може да се наблюдава след интравенозно приложение в сравнение с пероралното приложение. Наблюдава се линейно спрямо дозата увеличение на общата експозиция след интравенозно приложение на езомепразол като 30-минутна инфузия (40 mg, 80 mg или 120 mg), последвана от продължителна инфузия (4 mg/h или 8 mg/h) за 23,5 часа.

Главните метаболити на езомепразол нямат ефект върху стомашната киселинна секреция. Почти 80% от пероралната доза на езомепразол се екскретират под формата на метаболити с урината, а остатъкът - с фекалиите. Под 1% от изходното лекарство се открива в урината.

#### **Специални групи пациенти**

Приблизително при  $2,9 \pm 1,5\%$  от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболитатори. При тези лица метаболизмът на езомепразола вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След многократно прилагане на 40 mg езомепразол веднъж дневно средната площ под кривата концентрация-време е била приблизително 100% по-голяма при слабите метаболитатори, отколкото при лицата с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболитатори). Средните максимални плазмени концентрации са били повишени с около 60%. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

Метаболизмът на езомепразол не се променя значимо при лица в напреднала възраст (71-80 години).

След еднократно прилагане на 40 mg езомепразол средната площ под кривата концентрация-време е приблизително 30% по-голяма при жени, отколкото при мъже. Не е установена полова разлика след многократно прилагане веднъж дневно. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

Метаболизмът на езомепразол при болни с леко до умерено нарушена функция на черния дроб може да бъде влошен. Степента на метаболизиране е намалена при пациенти с тежко увредена чернодробна функция, което води до удвояване на площта под кривата концентрация-време на езомепразола. Поради това при пациенти с тежка дисфункция не трябва да се превишава максималната доза от 20 mg. Езомепразол и главните му метаболити не показват тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

Не са провеждани проучвания при пациенти с намалена бъбречна функция. Тъй като през бъбреците се извършва екскрецията на метаболитите на езомепразола, но не и елиминирането на изходното съединение, не се очакват промени в метаболизма на езомепразола при пациенти с увредена бъбречна функция.

#### **Педиатрична популация**

В едно рандомизирано, открито, международно проучване с многократно дозиране, езомепразол е прилаган веднъж дневно като три-минутна инжекция в продължение на 4 дни. Проучването



включва общо 59 педиатрични пациенти на възраст от 0 до 18 години, от които 50 пациенти (по 7 деца във 1 възрастова група от 1 до 5 години) завършиха проучването и са оценени по отношение на фармакокинетиката на езомепразол.

Таблицата по-долу описва системната експозиция на езомепразол след интравенозно приложение като 3-минутна инжекция при педиатрични пациенти и при възрастни здрави доброволци. Стойностите в таблицата са геометрични средни (интервал). Дозата от 20 mg при възрастни е приложена като 30-минутна инфузия.  $C_{ss, max}$  е измерена 5 минути след прилагане на дозата при всички групи педиатрични пациенти и 7 минути след прилагане на дозата при възрастни пациенти на доза от 40 mg и след спиране на инфузията при възрастни на доза от 20 mg.

Възрастова група	Дозова група	AUC ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ )	$C_{ss, max}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )
0-1 месец*	0.5 mg/kg (n=6)	7.5 (4.5-20.5)	3.7 (2.7-5.8)
1-11 месец*	1.0 mg/kg (n=6)	10.5 (4.5-22.2)	8.7 (4.5-14.0)
1-5 години	10 mg (n=7)	7.9 (2.9-16.6)	9.4 (4.4-17.2)
6-11 години	10 mg (n=8)	6.9 (3.5-10.9)	5.6 (3.1-13.2)
	20 mg (n=8)	14.4 (7.2-42.3)	8.8 (3.4-29.4)
	20 mg (n=6)**	10.1 (7.2-13.7)	8.1 (3.4-29.4)
12-17 години	20 mg (n=6)	8.1 (4.7-15.9)	7.1 (4.8-9.0)
	40 mg (n=8)	17.6 (13.1-19.8)	10.5 (7.8-14.2)
Възрастни	20 mg (n=22)	5.1 (1.5-11.8)	3.9 (1.5-6.7)
	40 mg (n=41)	12.6 (4.8-21.7)	8.5 (5.4-17.9)

\*Пациент от възрастовата група от 0 до 1 месец се дефинира като пациент с коригирана възраст от  $\geq 32$  навършени седмици и  $<44$  навършени седмици, където коригираната възраст е сума от гестационната възраст и възрастта след раждането в навършени седмици. Пациент от възрастовата група от 1 до 11 месеца има коригирана възраст от  $\geq 44$  навършени седмици.

\*\* Двама пациенти са изключени, единият най-вероятно слаб CYP2C19 метаболитатор, а другият на съпътстваща терапия с инхибитор на CYP3A4.

Предвиждания, базирани на модели сочат, че  $C_{ss, max}$  след интравенозно приложение на езомепразол като 10-минутни, 20-минутни и 30-минутни инфузии ще се понижи средно с 37% до 49%, 54% до 66% и 61% до 72%, респективно, във всички възрастови и дозови групи в сравнение със случаите, в които дозата се прилага като 3-минутна инжекция.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания не установяват никакви особени рискове за човека въз основа на токсичността след еднократно и многократно третиране, ембрио-феталната токсичност и мутагенността. Изследванията за канцерогенност при плъхове, извършени с рацемичната смес, са показали хиперплазия на стомашните ECL- клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъховете се дължат на продължителната изявена хипергастринемия вследствие на намалената продукция на стомашна киселина и са наблюдавани след продължително третиране на плъхове с инхибитори на стомашната секреция. В предклиничната програма за интравенозната лекарствена форма на езомепразол няма сведения за вазоиритация, но са отбелязани слаби тъканни



възпалителни реакции на мястото на инжектиране след подкожна (паравенозна) инжекция. Вижте точка 4.8.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Динатриев едетат

Натриев хидроксид (за корекция на рН).

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

30 месеца.

Срок на годност след разтваряне:

При употреба е доказана химична и физична стабилност в продължение на 12 часа при 30 °С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Флаконите могат да се съхраняват на обикновено стайно осветление извън кутията в продължение на 24 часа. Да се съхранява при температура под 30 °С.

За условия на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

10 ml флакон, направен от безцветно боросиликатно стъкло, тип I. Запушалката е направена от бромобутилова гума, без латекс, капачката е направена от алуминий и пластмасово отчупващо се капаче.

Размер на опаковката: 1 флакон, 1 x 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Преди приложение приготвеният разтвор трябва да се огледа за наличие на твърди частици и промяна на цвета. Трябва да се използва само бистър разтвор. Само за еднократно приложение.

Ако не е необходимо да се използва цялото количество от разтвора, приготвен от съдържанието на флакона цялото неизползвано количество от разтвора трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

**Инжекция 40 mg**



Инжекционен разтвор се приготвя (8 mg/ml) като към флакона Ормус 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор се добавят 5,2 ml 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид за интравенозно приложение.

Пригответният инжекционен разтвор трябва да е бистър, безцветен до много светложълт.

**Инфузия 40 mg**

Инфузионен разтвор се приготвя като към флакона Ормус 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор се добавят 5,2 ml 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид за интравенозна употреба. Изтеглят се 5 ml от получения разтвор и се разреждат до 100 ml 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид за интравенозно приложение.

Готовият инфузионен разтвор е бистър, безцветен до много светложълт.

**Инфузия 80 mg**

Инфузионен разтвор се приготвя като към флакона Ормус 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор се добавят 5,2 ml 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид за интравенозна употреба. Изтеглят се 5 ml от получения разтвор. Тази процедура се повтаря с още един флакон. Изтеглените количества по 5 ml от двата флакона се събират и разреждат до 100 ml 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид за интравенозно приложение.

Готовият инфузионен разтвор е бистър, безцветен до много светложълт.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Stada Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2013

